ITEM 323 : CADRE REGLEMENTAIRE DU MEDICAMENT

REGULATION DU MEDICAMENT

Définitions

AMM	= Médicament qui, « après vérification des renseignements et documents soumis, a démontré de façon adéquate ou suffisante la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament à usage humain »	
***Common Technical Document* (CTD)**	= Format commun de dossier servant à la soumission des demandes d'AMM de médicament en Europe, en Amérique du Nord et au Japon : **données de qualité pharmaceutique, précliniques** et **cliniques**	
	Qualité pharmaceutique	= Composition du médicament, méthode de préparation, contrôle des matières premières et des produits intermédiaires, contrôle du produit fini, mesures de stabilité, résultats de biodisponibilité et de bioéquivalence
	Données précliniques	= Obtenues sur des cultures de cellules, chez l'animal et *in vitro* : - Etude de toxicité par administration unique et réitérée - Etude des effets sur la reproduction, la toxicité embryo-fœtale et périnatale - Evaluation du potentiel mutagène et cancérogène - Tolérance locale - Données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie animale
	Pharmacologie clinique	- Pharmacodynamie : relation dose-effet, justification de la posologie et des conditions d'administration ± mécanisme d'action si possible - Pharmacocinétique - Etudes d'interaction avec la nourriture et d'autres médicaments - Etude en population particulière : enfant, insuffisant rénal, polymorphisme…
	Expérience clinique	= Données des essais cliniques de phase III et après commercialisation - Présente séparément les données d'efficacité et de sécurité ➔ Toutes les données, publiées ou non, doivent être présentée

Agences européenne et française

***European Medicines Agency* (EMA)**	= Agence décentralisée de l'UE située à Londres : 4500 experts - Organisés en 7 comités, dont : - **CHMP** (*Committee for Medicinal Products for Human use*) - **PRAC** (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) - Evaluation des demandes d'AMM faites selon la procédure centralisée - Evaluation selon des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée - Arbitrage en cas de désaccord entre les Etats membres sur la demande d'AMM ou d'alerte sanitaire déclenchée par un Etat membre	
Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)	= Etablissement public sous tutelle du ministère chargé de la santé, financé par subvention de l'Etat : prend la suite de l'Afssaps depuis 2011 - Missions : - Offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients - Garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle : depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après mise sur le marché ➔ Concerne : **médicaments**, **produits biologiques** (dérivés du sang, produits de thérapie cellulaire et génique), **dispositifs médicaux thérapeutiques**, de **diagnostic** et **autres**, **produits cosmétiques** et **tatouage**, **biocides** et **produits diététiques** destinés à des fins médicales spéciales	
	Activités	- Evaluation scientifique et technique de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des médicaments et produits biologiques - Pharmacovigilance - Inspection des établissements et des essais cliniques - Contrôle des laboratoires et des produits présents sur le marché
	Compétences	= Prend des décisions sanitaires pour le compte de l'Etat : - **Octroi, retrait** ou **suspension d'AMM, ATU** et **RTU** - **Autorisation d'essais cliniques** - **Contrôle de la publicité** des produits de santé
Autres agences française	- **HAS** : évaluation médicale et économique par la **Commission de Transparence** (SMR et ASMR) - **Comité économique des produits de santé (CEPS)** : fixe les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel prise en charge par l'assurance maladie obligatoire - **Union nationale des caisses de l'assurance maladie (UNCAM)** : définit le champ des prestations admises au remboursement et fixe le taux de remboursement - **Ministère chargé de la santé et de la sécurité sociale** : décision finale d'AMM française et d'inscription d'un produit de santé au remboursement	

Procédure d'AMM	Procédure française		= Durée totale de **210 jours** (± 2 arrêts d'horloge pour laisser le demandeur répondre aux questions) - Examen de la demande d'AMM par des **évaluateurs spécialisés selon le type de produit** ± aidé par une **expertise externe de groupes de travail spécialisés** - Rapport examiné par la **Commission consultative d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque** - A l'issue de la procédure : conditions de l'AMM inscrites dans le **RCP** suivant un schéma européen ➝ A chaque modification du processus de fabrication du produit ou dans la connaissance ou dans les conditions d'utilisation du produit (indication, posologie…) : demande de variation d'AMM par le titulaire
	Procédure européenne	**Procédure centralisée**	= Obligatoire pour les produits de biotechnologies, les nouveaux produits dans certaines indications (diabète…) et éventuellement les produits innovants - Le CHMP désigne 2 états comme **rapporteur** et **co-rapporteur** (*reporting member state* = **RMS**), les autres pays sont les pays concernés (*concerned member state* = **CMS**) - Rédaction d'un rapport d'évaluation par les experts des 2 RMS - Présentation du rapport auprès des CMS, accompagné des principaux éléments du CTD : les CMS approuvent le rapport ou émettent des objections majeures (qui doivent être résolues pour permettre l'AMM) ou d'autres remarques - 2 documents à l'issue : **RCP** et **EPAR** (*European Public Assessment Report*) - Durée : **300 jours maximum** (± 2 arrêts d'horloge) ➝ Une fois validée par la commission européenne, l'AMM s'impose à tous les pays de l'UE
		Procédure de reconnaissance mutuelle	= Concerne des médicaments déjà autorisés dans un moins un pays de l'UE, pour lesquels le titulaire de l'AMM ou un état membre désire étendre l'AMM aux autres pays - Demande portée par un seul **RMS** - Les **CMS** examinent la demande et peuvent se retirer en cours de procédure ➝ Une fois décidée, l'AMM ne s'impose qu'aux CMS
		Procédure décentralisée	= Déclenchée par un industriel : demande concernant un médicament non encore commercialisé en UE, ne passant pas par la procédure centralisée - Procédure nationale - En cas de succès : l'AMM ne s'impose qu'aux CMS
		➝ Toutes les variations effectuées sur un médicament enregistré sont examinées selon la procédure initiale	
Plan européen de RCP	1 : Dénomination du médicament (nom commercial) 2 : Composition qualitative et quantitative 3 : Forme pharmaceutique 4 : Données cliniques = indication, posologie, mode d'administration, CI, mises en garde et précautions d'emploi, interactions, grossesse/allaitement, aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, EI, surdosage 5 : Propriétés pharmacologiques : pharmacodynamiques, pharmacocinétiques, données de sécurité précliniques 6 : Données pharmaceutiques : excipients, incompatibilité, durée de conservation, précautions particulières de conservation, précautions particulières d'élimination 7 : Titulaire de l'AMM — 9 : Date de 1ère autorisation/de renouvellement de l'autorisation 8 : Numéros d'AMM — 10 : Date de mise à jour du texte		
Réévaluation	Réévaluation systématique		= L'AMM initiale n'est **valable que 5 ans** et doit être renouvelée dans les 5 ans - Réévaluation du rapport bénéfice/risque : ***Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*** **(PBRER)**
	Réévaluation à la demande		= En cas de signal de sécurité sur le médicament - Au niveau européen : réévaluation par l'autorité compétente d'un état membre - Au niveau français : réévaluation par l'**ANSM** ± modification, suspension ou retrait d'AMM ➝ Si le médicament est commercialisé dans au moins un autre pays de l'UE : réévaluation au sein de l'EMA par le **PRAC** et le **CHMP**, dont les décisions s'imposent aux états membres
Cas particuliers	**Générique**		= De même composition qualitative et quantitative en principes actifs, de même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec une spécialité de référence est démontrée - AMM simplifiée après **études de biodisponibilités** appropriées et demande par un dossier complet ➝ Pour les formes injectables ou les médicaments à action locale (pommade…) : les études de bioéquivalence ne sont pas requises ➝ En cas de modification chimiques (sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés) d'un principe actif : évalués comme de même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes de sécurité ou d'efficacité
	Biosimilaire		= Médicaments biologiques, produits à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivés (**anticorps monoclonaux, toxine botulique**…) : ne peut être considéré comme un générique - Nécessite une AMM sur la **base de données de qualité, sécurité** et **efficacité clinique**, comparativement au médicament biologique de référence

REMBOURSEMENT DU MEDICAMENT

Principes	Prise en charge du coût des médicaments par la collectivité nationale		→ L'obtention d'une AMM d'un médicament n'est pas synonyme de remboursement - Demande de remboursement à la HAS : évaluation par la **Commission de Transparence (CT)** - Transmission de l'avis rendu par la CT au **Comité économique des produits de santé (CEPS)** et à l'**Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM)** - Décision finale d'inscription au remboursement par les **ministres chargés de la santé**
	Fixation du prix des médicaments		= Intervient après l'évaluation de la prise en charge par la collectivité de la HAS - Prix d'un médicament « remboursable » : fixé par convention entre la firme et le CEPS - Prix d'un médicament « non remboursable » : déterminé librement par les pharmaciens d'officine
Acteurs	**Commission de Transparence de la HAS**		= Instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie ± évaluateurs externes si besoin - Evaluation des médicaments ayant obtenu l'AMM si la firme demande une inscription sur la liste des médicaments remboursables - Avis : **SMR** (Service médical rendu) et **ASMR** (Amélioration du service médical rendu) - Publication d'une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments
	Union nationale des caisses de l'assurance maladie (UNCAM)		= Regroupe les 3 principaux régimes d'assurance maladie : **régime général, régime agricole** (RSA) et **régime social des indépendants** (RSI) - Définit le champ des prestations admises au remboursement - Fixe le taux de prise en charge des soins - Décision du montant des taux de remboursement en s'appuyant sur le SMR attribué par la CT
	Comité économique des produits de santé (CEPS)		= Organisme interministériel : placé sous le ministère de l'Economie et des finances, le ministère des Affaires Sociales et de la santé et du ministère du Redressement productif - Fixe les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'Assurance Maladie obligatoire
	Ministère chargé de la santé		- **Décision finale d'inscription d'un médicament au remboursement** - Publié au **Journal Officiel**
Processus	Evaluation scientifique par la HAS		→ Avis scientifique évaluant le SMR et l'ASMR du médicament, rédigé par la Commission de Transparence, selon le dossier déposé par la firme et les données scientifiques
		Service Médical Rendu	= **4 niveaux** de SMR = **important**, **modéré**, **faible** ou **insuffisant** : correspondant chacun à un niveau de remboursement, selon 5 facteurs - **Rapport bénéfice/risque** estimé dans les essais thérapeutiques - **Gravité de la maladie** : morbidité, mortalité, handicap - **Nature du traitement** : curatif, préventif, substitutif, symptomatique, diagnostique - **Place dans la stratégie thérapeutique** et **existence d'alternatives** : traitement de 1ère intention ou de recours, utilisation seule ou en association - **Impact sur la santé publique** : amélioration de la santé de la population, réduction du nombre et de la durée d'hospitalisations, moindre surveillance
		Amélioration du SMR	= **5 niveaux** d'ASMR : **I** = majeur, **II** = important, **III** = modéré, **IV** = faible ou **V** = insuffisant, servant à fixer le prix de vente du médicament - Selon la **valeur ajoutée** du médicament en terme d'efficacité et/ou de tolérance, par rapport aux produits présents sur le marché
	Fixation du prix et du taux de rembour-sement		→ Selon l'avis définitif de la Commission de Transparence, comportant le SMR et l'ASMR
		Fixation du taux de remboursement par l'UNCAM	= Définit le taux de remboursement sur la base du SMR et de la gravité de l'affection concernée : habituellement - **SMR important** : taux de remboursement = **65%** - **SMR modéré** : taux de remboursement = **30%** - **SMR faible** : taux de remboursement = **15%** - **SMR insuffisant** : **avis défavorable au remboursement**
		Fixation du prix par le CEPS	= Définit le prix, de préférence en accord avec la firme commercialisant le médicament, sur la base de l'ASMR, du prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente envisagés, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger
	Ré-évaluation		= Régulière, généralement tous les **5 ans**, pour réinscription sur la liste des médicaments remboursables - Selon les nouveaux éléments fournis par la firme sur les études observationnelles en post-AMM

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Recommandations de bonne pratique (RBP) = propositions développées selon une méthodologie rigoureuse, destinées à aider le médecin et le patient à définir les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données

Elaboration

= Rôle de la **HAS** : de sa propre initiative (auto-saisine) ou à la demande d'un autre organisme (conseil professionnel de spécialistes, collège de bonne pratique, société savante, institution ou agence sanitaire, organisme de santé publique, caisse d'assurance maladie, association de patients…)

Phase de cadrage

= Préalable à la RBP : recueil d'informations pour préciser la problématique posée, l'objectif des recommandations et les améliorations attendues de la qualité et sécurité des soins
- Choix de méthode d'élaboration de la RBP : **RPC, RCF** ou **conférence de consensus**
- Réaction de la **note de cadrage** : contexte, champ de la RBP, modalités de réalisation, mise en œuvre et diffusion → validée par les **instances de validation** de la HAS

Recommandations pour la pratique clinique (RPC)

- Objectif = rédiger un nombre restreint de recommandations : concises**,** graduées (en accord avec les niveaux de preuve identifiées ou résultant d'un accord d'experts), non ambiguës

Principes
- **Participation** : professionnels et représentants des patients et usagers concernés
- **Transparence** : mise à disposition de l'analyse critique de la littérature, des avis du groupe de travail et des cotations et commentaires du groupe de lecture
- **Indépendance** d'élaboration et gestion des intérêts des experts

Modalités
- **Phase de revue des données disponibles** par le **groupe de travail** : rédaction d'un argumentaire scientifique et de propositions de recommandations
- **Phase de rédaction initiale** par le **groupe de travail** : rédaction de la version initiale des recommandations à soumettre au groupe de lecture
- **Phase de lecture** par le **groupe de lecture** : avis formalisé sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations par cotations et commentaires
- **Phase de finalisation** par le **groupe de travail** : finalise les recommandations après analyse et discussion des réponses du groupe de lecture

Réalisation des groupes
= Désignés par l'organisme promoteur des recommandations
- Sur proposition des parties concernés par le thème : conseils nationaux professionnels de spécialités, organisations professionnelles, associations de patients ou d'usagers, institutionnels
- Sur les réponses obtenues à l'appel à candidature réalisé en parallèle

→ Le **président du groupe de travail** ne doit pas avoir de conflit d'intérêt majeur, ne pas être un **expert reconnu** du sujet, ni avoir réalisé de **travail sur le sujet**

Recommandations par consensus formalisé (RCF)

= Rédaction de recommandations à partir de l'avis et de l'expérience pratique d'un groupe de professionnels sur la conduite à tenir dans un ensemble de situations cliniques :

Conditions
= Les recommandations par RPC doivent être privilégiées, sauf si :
- Absence ou insuffisance de littérature de fort niveau de preuve répondant aux questions posées
- Possibilité de décliner le thème en situations cliniques facilement identifiables
- Controverse avec nécessité d'identifier par un groupe indépendant et de sélectionner parmi plusieurs alternatives les situations dans lesquelles une pratique est jugée appropriée

Modalités
- **Phase de rédaction de l'argumentaire et des propositions** par le **groupe de pilotage** : à partir de l'analyse critique de la littérature
- **Phase de cotation** par le **groupe de cotation** : sélection (vote en 2 tours avec réunion intermédiaire) des propositions à retenir pour rédiger la version initiale des recommandations, selon les niveaux de preuve et l'expérience des membres
- **Phase de rédaction des recommandations** à partir des résultats de la cotation
- **Phase de relecture** par le **groupe de relecture** : avis formalisé sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations
- **Phase de finalisation** par le **groupe de pilotage** et le **groupe de cotation**

Groupes
- **Groupe de pilotage** = 6-8 professionnels ayant une bonne connaissance pratique
- **Groupe de cotation** = 9-15 professionnels intervenant directement dans leur pratique quotidienne auprès des personnes concernées par la recommandation
- **Groupe de relecture** = 30-50 personnes concernées par le thème, expertes ou non : avis consultatif, à titre individuel, sans réunion

Elaboration

Conférence de consensus (CdC)	= Rédaction des recommandations par un **jury de non-experts** du thème traité (« candides ») dans le cadre d'un **huit-clos de 48h**, au terme d'une **séance publique**	
	Conditions	- Nombre limité de questions préalablement définies (4 à 6) - Controverse suscité par les thèmes abordés
	Modalités	- **Conférence publique** : débat par des experts du thème concernant les questions suscitant une controverse - **Discussion des interventions par le jury et le public** présent - **Analyse critique des données disponibles mise à disposition au jury** par un **groupe bibliographique** indépendant des experts
Diffusion des recommandations	- **Fiche de synthèse** - **Recommandations finalisées** - **Intégralités de l'argumentaire**	

Caractéristiques

	Thématiques abordées	Données cliniques disponibles	Niveau de controverse	Durée
RPC	Larges, avec de nombreuses questions et sous-questions	Disponibles et multiples Dispersée, peu accessible	Débat public non justifié	**12 à 18 mois**
RCF	Facilement déclinable en situations élémentaires	Rares, absentes, insuffisantes ou discordantes Peu adaptées aux situations pratiques	Controverse nécessitant de formaliser les accords professionnels Débat public non justifié	**6 à 12 mois**
CdC	Limitées Déclinables en 4 à 6 questions précises	Rares ou absentes, littérature peu abondante	Controverse majeure avec nécessité d'un débat public	**9 à 18 mois**

Système HAS de niveau de preuve et gradation

Niveau de preuve	= Capacité d'une étude à répondre à la question posée : adéquation du protocole d'étude à la question posée, existence de biais, adaptation de l'analyse statistique aux objectifs de l'étude et puissance de l'étude (en particulier la taille) - **Fort niveau de preuve** : protocole adapté à la question posée, sans biais majeur, avec une analyse statistique appropriée et une puissance suffisante - **Niveau de preuve intermédiaire** : protocole adapté à la question posée, mais avec une puissance insuffisante et/ou des biais - **Niveau de preuve faible** : autres types d'étude	
Evidence scientifique	= Gradation de l'évidence scientifique : selon l'existence de données de littératures répondant aux questions posées, leur niveau de preuve et la cohérence de leurs résultats - **Grade A** : **preuve scientifique établie** par des études de fort niveau de preuve - **Grade B** : **présomption scientifique** fournie par des études de niveau de preuve intermédiaire - **Grade C** : **faible niveau de preuve** - **Accord d'expert** (en l'absence de données scientifiques cohérentes disponibles) : approbation de **≥ 80%** des membres du groupe de travail	
Grade A	Niveau 1	- Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision fondée sur des études bien menées
Grade B	Niveau 2	- Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohortes
Grade C	Niveau 3	- Etudes cas-témoins
	Niveau 4	- Etudes comparatives avec biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives

MODALITES DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Prescription médicale facultative

= Concerne les médicaments pouvant être achetés librement en pharmacie
- **En accès libre** : non remboursé, prix fixé par le pharmacien
- **Délivrés par le pharmacien à la demande du patient** : possible prescription médicale ± remboursement par la Sécurité sociale si délivré sur prescription

➝ La quantité délivrée lors d'un seul achat est limitée

Prescription médicale obligatoire

= Concerne les médicaments nécessitant une prescription sur ordonnance pour être délivrés
- Par un professionnel de santé habilité à prescrire : - **Médecin**
  - **Chirurgien-dentiste**
- ± Dans certaines limites : - **Sages-femmes**
  - **Directeurs de laboratoire d'analyse de biologie médicale**

Ordonnance

Mentions obligatoires	- **Identification complète du prescripteur** : nom, qualification, n° d'identification… - **Nom, prénom, âge** et **sexe du patient** ± **poids** et **taille** - **Date de rédaction de l'ordonnance** - **DCI** ± **marque** ou **nom du fabricant** ou **nom de la spécialité**, ou **nom commercial du médicament (nom de fantaisie)** - **Dosage** et **forme pharmaceutique** - **Posologie** et **mode d'emploi** ± formule détaillée si préparation - **Durée du traitement** ou **nombres d'unités de conditionnement** - **Nombre de renouvellements de la prescription** si nécessaire - **Mention « non remboursable »** en cas de prescription hors indication thérapeutique remboursable - **Signature du prescripteur**
Durée de validité	- Durée limite de **12 mois** de traitement - **Renouvelable** par période maximale : - De **1 mois** dans le cas général - De **3 mois** pour certains médicaments - Voire **6 mois** : **contraceptif oral**… ➝ L'ordonnance est **caduque** si non exécutée dans les **3 mois** suivant sa réalisation
Support de prescription	- **Manuscrite** ou **informatisée** - **En double exemplaire** : - Original pour le patient - Duplicata pour sa caisse d'Assurance maladie - Particulières : - **Ordonnance bizone** : pour les prescriptions en ALD - **Ordonnance de médicament** ou de **produit** ou **prestation d'exception :** pour les médicaments d'exception - **Ordonnance sécurisée** : pour les stupéfiants et produits apparentés

Règles spécifiques de prescription

Médicaments de liste II	= AINS… - **Automatiquement renouvelable** (en l'absence de mention d'une limitation de durée ou de limitation de renouvellement) : valable pendant toute la durée de l'ordonnance
Médicaments de liste I	= Corticoïdes systémiques… - **Non renouvelable** en dehors d'une mention spécifique (« à renouveller pendant x mois » ou « à renouveller x fois »)
Stupéfiants	= Morphine… - Prescription sur **ordonnance sécurisée** : imprimée sur papier filigrané, comportant un cadre indiquant le nombre de produits prescrits - **Ecrit en toutes lettres** : - Dosage - Nombre d'unités par prise - Nombre de prises - Date - **Durée de prescription limitée** : 28 jours (dans le cas général), 14 jours ou 7 jours - **Renouvellement interdit** : nécessité d'une nouvelle ordonnance - **Chevauchement de 2 ordonnances interdit** : mentionner « en complément de l'ordonnance précédente » si rédaction avant la fin de durée couverte par l'ancienne ordonnance - **Dispensation fractionnée** par périodes de 7 ou 14 jours ou en une fois (selon mention) - **Délai de carence de 3 jours** : après un délai de 3 jours, la pharmacie déconditionne le produit et ne dispense que la quantité restante jusqu'à la fin de prescription

Contextes particuliers de prescription	**Hors indication remboursable**		→ Le remboursement par l'Assurance Maladie n'est pas forcément identique pour toutes les indications d'un même médicament - Mention « non remboursable » (ou « NR ») ou « en dehors des indications remboursables »
	Prescription restreinte		- **Médicaments classés en réserve hospitalière** : ne peut être prescrit, délivré et administré que dans un établissement hospitalier - **Médicament à prescription hospitalière** : ne peut être prescrit que dans un établissement hospitalier, mais peut être délivré en ville - **Médicament à prescription initiale hospitalière** : la 1ère prescription ne peut être faite que dans un établissement hospitalier, mais l'ordonnance peut être renouvelée en ville - **Médicament à prescription réservée à des médecins spécialistes** (à l'hôpital ou en ville) : la prescription initiale ou toutes les prescriptions (selon le médicament) doivent être faites par un médecin spécialiste autorisé
	Médicament sous surveillance particulière		= Nécessite la réalisation de certains examens (fixés par l'AMM) - Pour certains médicaments : le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance que les examens ont été effectués et à quelle date - Pour certains médicaments : le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance que le patient a été informé des risques et mesures prises pour éviter tout ou partie des risques → Exemple = **isotrétinoïne** : mention « à apposer dans le carnet-patiente » pour les femmes en âge de procréer
	Médicaments d'exception		= Médicaments particulièrement coûteux, d'indication précise : prise en charge seulement si prescrit dans le respect des indications prévues par la **Fiche d'Information Thérapeutique (FIT)** produite par la HAS - Sur une **ordonnance de médicament ou de produit et prestation d'exception** - Préciser, si besoin, la prescription dans le cadre d'une ALD sur l'ordonnance d'exception - Si la prescription est faite pour une indication non prévue par la FIT : sur ordonnance habituelle avec mention « NR », informer le patient du non remboursement
	Préparation magistrale ou officinale		→ De plus en plus rarement prescrit, encadré - Nécessite la mention manuscrite « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles »
Prescription en dehors du cadre de l'AMM	**Autorisation temporaire d'utilisation**		= Utilisation d'un médicament ne disposant pas d'AMM dans un cadre précis : délivrée par l'ANSM, dans le cadre de maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut être différée - Disponibles seulement dans les établissements hospitaliers : administré aux patients hospitalisés ou, dans certains conditions, délivrée aux patients ambulatoires par les pharmacies hospitalières - Prise en charge par l'Assurance Maladie à 100% - Le patient doit être informé du caractère exceptionnel du médicament, des bénéfices et des risques, des contraintes, et de la surveillance nécessaire
		ATU de cohorte	= Médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées par des essais thérapeutiques, ne possédant pas encore d'AMM - Demandée par le titulaire des droits d'exploitation - La demande d'AMM doit être déposée (ou la firme doit s'engager à la déposer dans un délai déterminé) - Concerne un groupe ou un sous-groupe de patients selon des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information - Surveillance des patients : les informations recueillies sont destinées à l'ANSM et au titulaire des droits d'exploitation
		ATU individuelle	= Médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques - Demandée par le médecin prescripteur, sous sa responsabilité - Concerne un patient nommément désigné, ne pouvant participer à une recherche biomédicale

Prescription en dehors de l'AMM	**Recommandation temporaire d'utilisation**	= Prescription non conforme à l'AMM, encadrée par l'ANSM, pour une **durée maximale de 3 ans** - Conditions : - Besoin thérapeutique non couvert : aucune alternative thérapeutique disposant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte - Rapport bénéfice/risque présumé favorable - Transmission des données de suivi à la firme selon les modalités prévues dans le protocole de suivi annexé à la RTU - Ordonnance avec mention « prescription hors AMM » - Remboursement possible par l'Assurance Maladie, après avis de la HAS
	Prescription hors AMM	= Médicament prescrit dans une indication non conforme à l'AMM, en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (AMM ou ATU) - Nécessité d'informer le patient sur la prescription non conforme à l'AMM, l'absence d'alternative, les bénéfices et risques et les conditions de prise en charge par l'AM - Ordonnance avec mention « prescription hors AMM » - Prescription sous la responsabilité du prescripteur, motivée dans le dossier médical du patient
Génériques/biosimilaires	**Générique**	- **Substitution** : le pharmacien a le droit de délivrer un médicament générique du groupe concerné - Pour prescrire un médicament sous un nom commercial ou d'une marque particulière, uniquement pour des raisons tenant au patient : mention manuscrite « non substituable » en toutes lettres - En cas du refus de la substitution par le patient : - Doit faire l'avance des frais (**refus du tiers-payant**) - Ne sera remboursé que sur le **Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR)** s'il existe
	Bio-similaire	- Substitution possible : - Seulement si l'indication concernée est partagée par le médicament biologique et le biosimilaire - Uniquement à l'initiation du traitement → Lorsque le traitement par biothérapie a déjà été débuté, l'ANSM recommande de changer le moins possible le médicament